






DOI 10.18699/vjgb-24-26

## Роль сиртуинов в эпигенетической регуляции и контроле старения







Е.М. Самойлова <sup>1, 2#</sup>, С.Е. Романов <sup>1, 3#</sup>, Д.А. Чудакова <sup>4</sup>, П.П. Лактионов <sup>1, 3</sup> <sup>1</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия<sup>2</sup> Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, Россия<sup>3</sup> Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия<sup>4</sup> Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия laktionov@mcb.nsc.ru

**Аннотация.** Достижения современного здравоохранения в развитых странах позволили увеличить продолжительность жизни, из-за чего все более актуальным становится сохранение активного долголетия. С момента открытия белки семейства сиртуинов рассматривались в качестве значимых регуляторов физиологических процессов, ассоциированных со старением. Сиртуины проявляют деацетилазную, деацетилазную, АДФ-рибозилтрансферазную активность и модифицируют множество белковых субстратов, включая компоненты хроматина и регуляторные белки. Столь многофакторная система регуляции затрагивает ряд процессов, таких как клеточный метаболизм, функции митохондрий, эпигенетическую регуляцию, репарацию ДНК и прочие. Неудивительно, что активность белков-сиртуинов затрагивает проявление классических признаков старения организма: клеточное старение, нарушения метаболизма, митохондриальную дисфункцию, геномную нестабильность и нарушение эпигенетической регуляции. Непосредственное изменение активности сиртуинов в клетках человека также рассматривается в качестве маркера старения и вовлечено в генез различных возраст-зависимых патологических состояний. Кроме того, экспериментальные данные, полученные на модельных животных, а также результаты популяционных геномных исследований позволяют предположить влияние сиртуинов на продолжительность жизни. Вместе с тем многообразие функций сиртуинов и биохимических субстратов делает крайне нетривиальным выявление причинно-следственных связей и непосредственной роли сиртуинов в контроле функционального состояния организма. Однако влияние сиртуинов на эпигенетическую регуляцию экспрессии генов в ходе старения и при патологиях – один из наиболее важных аспектов поддержания гомеостаза органов и тканей. Представленный обзор посвящен разнообразию белков-сиртуинов у человека и модельных животных. Помимо краткого описания основных ферментативных и биологических активностей сиртуинов, рассматривается роль сиртуинов в эпигенетической регуляции структуры хроматина, в том числе в контексте развития нестабильности генома, ассоциированной со старением. Проведен критический анализ работ по исследованию функциональной связи сиртуинов и долголетия, а также влияния сиртуинов на ассоциированные со старением патологические процессы, такие как хроническое воспаление, фиброз и нейровоспаление.

Ключевые слова: сиртуины; старение; деацетилирование белков; эпигенетическая регуляция.

**Для цитирования:** Самойлова Е.М., Романов С.Е., Чудакова Д.А., Лактионов П.П. Роль сиртуинов в эпигенетической регуляции и контроле старения. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;28(2):215-227. DOI 10.18699/vjgb-24-26

## Role of sirtuins in epigenetic regulation and aging control

Е.М. Samoilova <sup>1, 2#</sup>, S.E. Romanov <sup>1, 3#</sup>, D.A. Chudakova <sup>4</sup>, P.P. Laktionov <sup>1, 3</sup> <sup>1</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia<sup>2</sup> Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia<sup>3</sup> Institute of Molecular and Cellular Biology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia<sup>4</sup> Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia laktionov@mcb.nsc.ru

**Abstract.** Advances in modern healthcare in developed countries make it possible to extend the human lifespan, which is why maintaining active longevity is becoming increasingly important. After the sirtuin (SIRT) protein family was discovered, it started to be considered as a significant regulator of the physiological processes associated with aging. SIRT has deacetylase, deacylase, and ADP-ribosyltransferase activity and modifies a variety of protein substrates, including chromatin components and regulatory proteins. This multifactorial regulatory system affects many processes: cellular metabolism, mitochondrial functions, epigenetic regulation, DNA repair and more. As is expected, the activity of sirtuin proteins affects the manifestation of classic signs of aging in the body, such as cellular senescence, metabolic disorders, mitochondrial dysfunction, genomic instability, and the disruption of epigenetic regulation. Changes in the SIRT activity in human cells can also be considered a marker of aging and are involved in

the genesis of various age-dependent disorders. Additionally, experimental data obtained in animal models, as well as data from population genomic studies, suggest a SIRT effect on life expectancy. At the same time, the diversity of sirtuin functions and biochemical substrates makes it extremely complicated to identify cause-and-effect relationships and the direct role of SIRT in controlling the functional state of the body. However, the SIRT influence on the epigenetic regulation of gene expression during the aging process and the development of disorders is one of the most important aspects of maintaining the homeostasis of organs and tissues. The presented review centers on the diversity of SIRT in humans and model animals. In addition to a brief description of the main SIRT enzymatic and biological activity, the review discusses its role in the epigenetic regulation of chromatin structure, including the context of the development of genome instability associated with aging. Studies on the functional connection between SIRT and longevity, as well as its effect on pathological processes associated with aging, such as chronic inflammation, fibrosis, and neuroinflammation, have been critically analyzed.

Key words: sirtuins; aging; protein deacetylation; epigenetic regulation.

**For citation:** Samoilova E.M., Romanov S.E., Chudakova D.A., Laktionov P.P. Role of sirtuins in epigenetic regulation and aging control. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024;28(2):215-227. DOI 10.18699/vjgb-24-26

## Введение

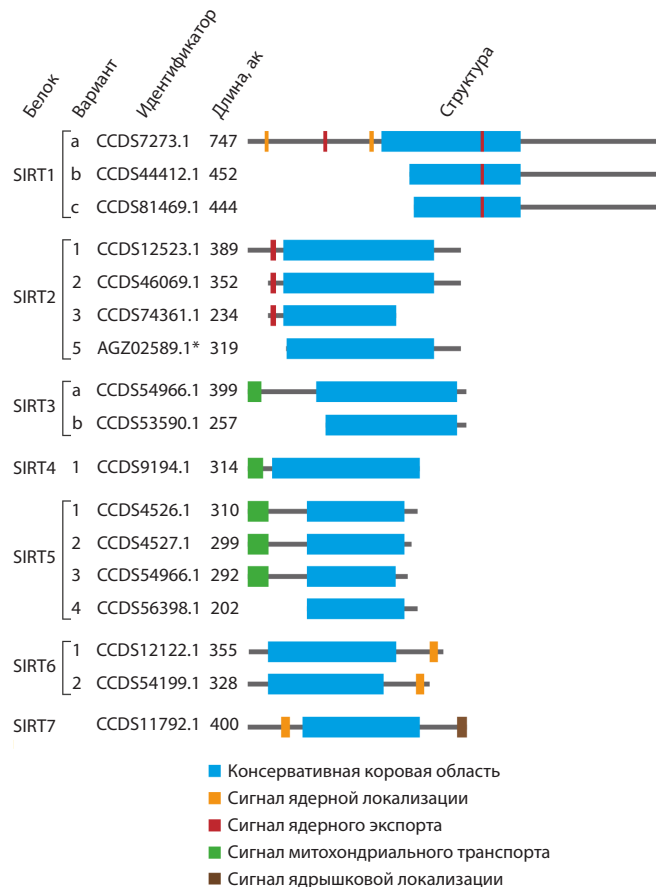
Первый представитель белков-сиртуинов, Sir2 (silent information regulator 2), обнаружен у почкующихся дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и изначально описан в качестве ключевого репрессора транскрипции в HM-локусах, ответственных за переключение типа спаривания дрожжевых клеток (Ivy et al., 1986). Впоследствии оказалось, что Sir2 необходим для подавления экспрессии транскриптов вблизи теломер и сайленсинга ретротранспозонов, интегрированных в tandemные повторы рибосомной ДНК (Gottschling et al., 1990; Bryk et al., 1997), а его основной функцией является НАД<sup>+</sup>-зависимое деацетилирование гистонов (Imai et al., 2000; Smith et al., 2000). Установлено также, что делеция гена *Sir2* практически вдвое сокращает продолжительность жизни *S. cerevisiae*, тогда как оверэкспрессия *Sir2*, напротив, увеличивает ее на одну треть (Sinclair, Guarente, 1997; Kaerberlein et al., 1999). Гомологи Sir2, объединенные названием «сиртуины» (silent information regulator two proteins), были найдены во всех доменах живых организмов от бактерий и архей до человека (Frye, 2000), поэтому прямая связь между активностью Sir2 и продолжительностью жизни дрожжей положила начало исследованиям о роли семейства НАД<sup>+</sup>-зависимых деацетилаз в регуляции процессов старения. У млекопитающих обнаружено семь белков-сиртуинов (SIRT1–SIRT7), среди них наибольшей гомологией к дрожжевому Sir2 обладает SIRT1 (Frye, 2000).

Благодаря специфичной функции и характерному строению сиртуины высших эукариот были объединены в семейство гистоновых деацетилаз третьего класса (class III HDAC) (Gray, Ekström, 2001). Все сиртуины человека характеризуются наличием общей консервативной коровой области длиной 250–270 аминокислот (рис. 1). Этот фрагмент белка состоит из большого домена с укладкой Россмана (Rossmann fold domain), характерного для многих НАД<sup>+</sup>-зависимых белков, и малого домена, который включает Zn-связывающий и спиральный (helical) модули (Moniot et al., 2013).

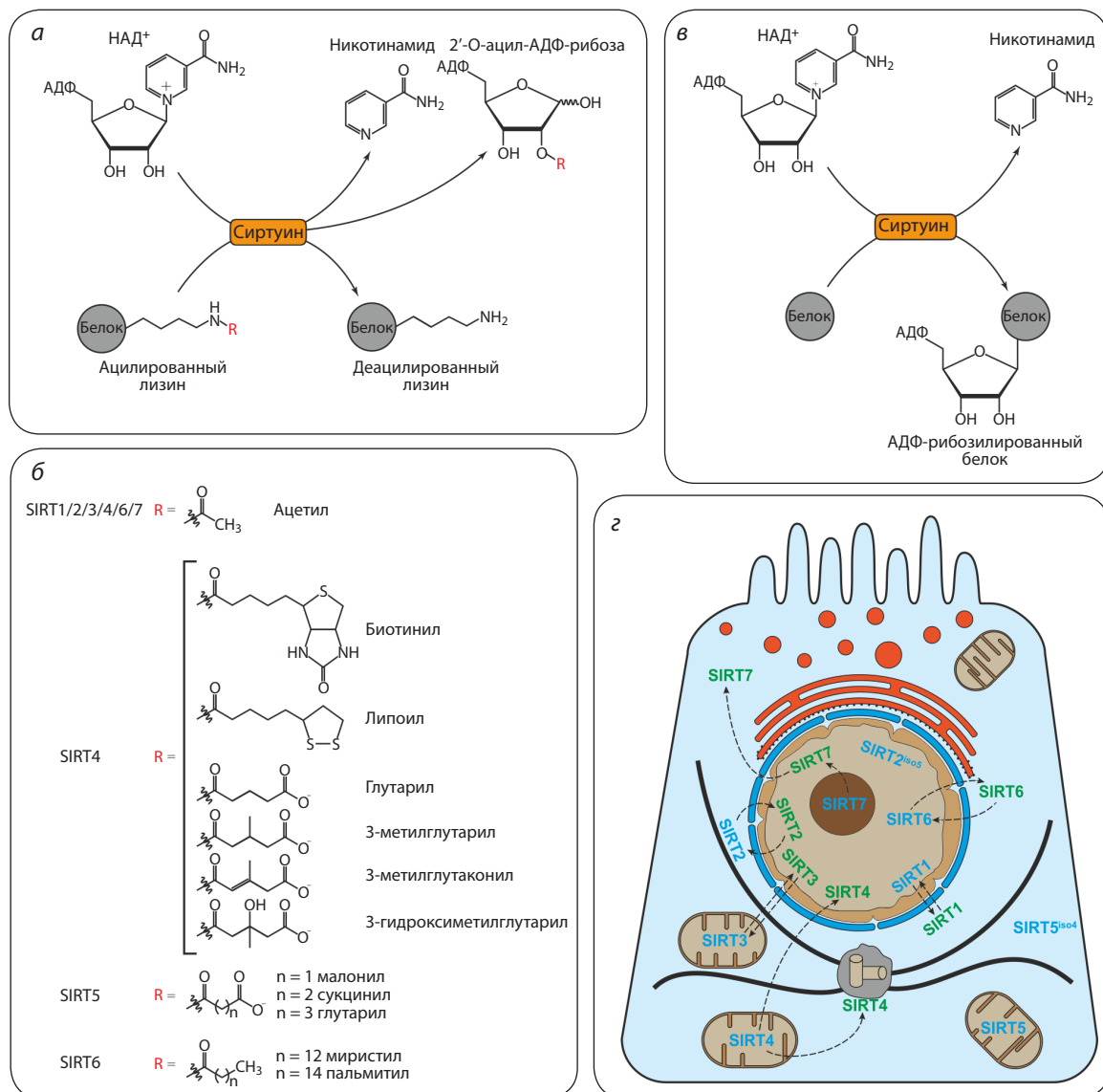
Основные различия между гомологами обнаруживаются в N- и C-концевых доменах, которые у разных белков могут содержать сигналы ядерной или ядрышковой локализации (NLS и NoLS соответственно), ядерного экспорта (NES) или митохондриального транспорта (MTS) (см. рис. 1). Следует отметить, что семь генов-сиртуинов

человека кодируют не менее 23 белковых изоформ (Rack et al., 2014; Zhang X. et al., 2021). Особенности минорных изоформ могут быть как отсутствие сигнальных последовательностей транспорта, так и измененная структура корового домена, что может наделять их оригинальными функциями (Rack et al., 2014; Du Y. et al., 2018).

Сиртуины вовлечены в регуляцию множества внутриклеточных процессов, таких как клеточный метаболизм, функции митохондрий, ремоделирование хроматина, ре-



**Рис. 1.** Разнообразие сиртуинов человека. Приведены сведения о белковых изоформах, аннотированных в базе CCDS (Pruitt et al., 2009). Цветными прямоугольниками помечены функциональные участки белков. \* Идентификатор аминокислотной последовательности из базы NCBI Proteins (Sayers et al., 2022).



**Рис. 2.** Молекулярная функция сиртуинов человека.

*а* – схема деацетилазной реакции, осуществляемой сиртуинами; *б* – список некоторых функциональных групп, удаляемых разными сиртуинами; *в* – схема АДФ-рибозилтрансферазной реакции с участием сиртуинов; *з* – локализация сиртуинов человека в клетках. Белок обозначен голубым цветом, если на схеме помещен в область конститутивной локализации, или зеленым – в противном случае.

акция на окислительный стресс (Wu et al., 2022). На уровне организма сиртуины влияют на обмен веществ, старение, канцерогенез. В частности, изменение активности сиртуинов в клетках человека и модельных организмов рассматривается в качестве маркеров старения (Kumar et al., 2014; Zhang J. et al., 2016), а также факторов, влияющих на общую продолжительность жизни (Roichman et al., 2021). В рамках представленного обзора будут проанализированы регуляторные активности сиртуинов, их участие в эпигенетической регуляции и вовлеченность в генез ассоциированных с возрастом патологических состояний.

### Биохимическая активность сиртуинов

В первую очередь, сиртуины известны в качестве ферментов-деацетилаз гистоновых и негистоновых белков (рис. 2, *а*) (Sauve et al., 2006). Кроме того, сиртуины способны удалять различные ацильные остатки (см. рис. 2,

*а, б*). Например, SIRT5 преимущественно деацетирует остатки лизина, модифицированные сукцинильной, малониловой или глутарильной группами (Du J. et al., 2011; Tan et al., 2014). Некоторые сиртуины совмещают деацетилазную и деацетилазную активность. Так, SIRT6 способен удалять остатки миристиновой и пальмитиновой жирных кислот (Jiang et al., 2013; Zhang X. et al., 2017), а SIRT4 удаляет остатки липоевой кислоты, биотина, глутарата и его производных (Laurent et al., 2013; Mathias et al., 2014).

Сиртуины также проявляют способность к моно-АДФ-рибозилированию белков (Frye, 1999). В таких реакциях сиртуины переносят АДФ-рибозу из НАД<sup>+</sup> напрямую на аминокислотные остатки аргинина с высвобождением никотинамида (см. рис. 2, *в*) (Fahie et al., 2009). К настоящему моменту АДФ-рибозилтрансферазная активность у млекопитающих описана для SIRT4, SIRT6 и SIRT7, однако суммарное количество их мишеней невелико. На-

пример, SIRT4 АДФ-рибозилирует глутаматдегидрогеназу GDH в бета-клетках поджелудочной железы и подавляет ее активность, ограничивая метаболизм глутамата и глутамина (Haigis et al., 2006). Белок SIRT6 при окислительном стрессе рекрутируется к точкам разрыва ДНК и индуцирует восстановление поврежденных путем рибозилирования поли-АДФ-рибозилтрансферазы PARP1 – одного из важнейших регуляторов репарации (Мао et al., 2011). Кроме того, в фибробластах SIRT6 привлекается к 5'-нетранслируемой области ретротранспозона LINE1 и подавляет его экспрессию путем рибозилирования репрессора транскрипции KAP1 (Van Meter et al., 2014). Авторибозилирование SIRT7 у человека регулирует его связывание с генами, обогащенными гистоновой модификацией mH2A1.1, оно важно для гомеостаза глюкозы (Simonet et al., 2020).

### Организация и функции сиртуинов в клетках

Сиртуины разделяют на преимущественно ядерные (SIRT1/6/7), цитоплазматические (SIRT2) и митохондриальные (SIRT3/4/5) (Michishita et al., 2005), однако внутриклеточная локализация сиртуинов может изменяться как в ходе клеточного цикла, так и под действием различных стимулов (см. рис. 2, 3).

Белок SIRT1 в основном обнаруживается в ядре, где он задействован в регуляции структуры хроматина и активности множества регуляторных белков, вместе с тем он был найден в цитоплазме клеток (Bai, Zhang, 2016). Предполагается, что в норме SIRT1 присутствует в ядре, но под действием неизвестных стимулов он может транспортироваться в цитоплазму благодаря наличию сигнала ядерного экспорта (NES) (Sun, Fang, 2016). Перемещение SIRT1 в цитоплазму также наблюдается в ходе клеточного старения, сопровождаемого аутофагоцитозом SIRT1 в лизосомах (Xu et al., 2020; Wang L. et al., 2021).

Для преимущественно ядерного белка SIRT6 продемонстрирована цитоплазматическая локализация в клетках печени в ответ на повышенные уровни насыщенных жирных кислот, где он деацетилюет и активирует ацил-КоА-синтазу 5 (ACSL5) – один из ферментов окисления жирных кислот (Hou et al., 2022). В макрофагах мыши фракция SIRT6 постоянно присутствует в цитоплазме и стимулирует секрецию белка TNF $\alpha$  путем удаления его меристильной модификации (Bresque et al., 2022).

Белок SIRT7 является единственным сиртуином, для которого наблюдается обогащение в ядрышках, где он вовлечен в транскрипцию рибосомных генов (Ford et al., 2006; Kiran et al., 2013). В стрессовых условиях, когда нарушается продукция рРНК, SIRT7 перемещается в нуклеоплазму или цитоплазму (Chen et al., 2013; Zhang P.-Y. et al., 2016), где взаимодействует с множеством белков (Tsai et al., 2012; Lee et al., 2014). Хотя точная функция цитоплазматического SIRT7 остается неустановленной, предположительно, она связана с регуляцией репликативного старения клеток (Kiran et al., 2013).

Цитоплазматический белок SIRT2 вовлечен в регуляцию клеточного цикла, метаболизма жирных кислот и углеводов, ответов на окислительный стресс и многие другие процессы. В интерфазе он локализуется на микротрубочках и деацетилюет  $\alpha$ -тубулин (North et al., 2003).

В процессе G2/M-перехода SIRT2 временно мигрирует в ядра и деацетилюет гистон H4 по лизину 16, тем самым модулируя конденсацию хроматина (Vaquero et al., 2006). Транспорт SIRT2 из ядра в цитоплазму происходит активно благодаря наличию на N-конце сигнала ядерного экспорта (NES) (North, Verdin, 2007). Уровень экспорта из ядра зависит от посттрансляционных модификаций в белке и может нарушаться под действием различных стимулов (North, Verdin, 2007). Так, например, заражение клеток HeLa бактерией *Listeria monocytogenes* приводит к дефосфорилированию SIRT2 по остатку S25, что вызывает повышение ядерной концентрации белка, где он опосредует репрессию генов иммунного ответа посредством деацетилирования H3K18ac (Eskandarian et al., 2013; Pereira et al., 2018).

Перемещение SIRT2 в ядро наблюдается в клетках глиобластомы и других типах опухолей, причем пациенты с более высоким уровнем SIRT2 в ядрах опухолевых клеток имеют худший прогноз развития глиомы (Imaoka et al., 2012; Eldridge et al., 2020). Снижение ядерного экспорта может достигаться и за счет альтернативного сплайсинга. Так, обнаруженная недавно изоформа SIRT2<sup>iso5</sup> с неизвестной ферментативной активностью лишена сигнала ядерного экспорта и конститутивно присутствует в ядре, где взаимодействует с гистон-метилтрансферазами, а также подавляет транскрипцию и репликацию вируса гепатита В (Rack et al., 2014; Piracha et al., 2020).

Белки SIRT3, SIRT4 и SIRT5 локализируются преимущественно в матриксе митохондрий и играют ключевую роль в таких клеточных процессах, как ответ на окислительный стресс, диссимиляция веществ и апоптоз (Michishita et al., 2005). При этом у мышей нарушение функции SIRT3 приводит к значительному увеличению ацетилирования митохондриальных белков, в то время как нокаут SIRT4 и SIRT5 имеет значительно более слабый эффект (Lombard et al., 2007; Finkel et al., 2009). Однако митохондриальные сиртуины выявляются и в других клеточных компартментах. Белок SIRT3 детектируется в клеточном ядре, где задействован в регуляции структуры гетерохроматина и NHEJ-зависимой репарации повреждений ДНК (Sengupta, Haldar, 2018; Diao et al., 2021). Белок SIRT4 взаимодействует с центросомой в конце G2-фазы, а в условиях митохондриального стресса перемещается в ядро, хотя функция этого остается неясной (Ramadani-Muja et al., 2019; Bergmann et al., 2020). Кроме того, из четырех исследованных изоформ SIRT5 только три содержат сигнал митохондриальной локализации (см. рис. 1), при этом самая короткая изоформа, SIRT5<sup>iso4</sup>, лишена его и обнаруживается в цитоплазме клеток (Du Y. et al., 2018).

### Роль сиртуинов в регуляции структуры хроматина и эпигенетической регуляции

Ключевыми звеньями эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов являются специфические метки – модификации гистонов и метилирование ДНК, а также эффекторные белки, способные устанавливать и распознавать такие метки. Координированная работа этой системы определяет свойства хроматина, обуславливающие активность генов и стабильность генома. Сиртуины

задействованы в непосредственном контроле гистоновых модификаций, а также влияют на активность и стабильность регуляторных факторов.

Белок SIRT1 участвует в формировании гетерохроматина путем удаления меток H4K16Ac, H3K9Ac и H1K26Ac и посредством взаимодействия с гистоновой метилтрансферазой Suv39h1, отвечающей за установку ключевой гистоновой модификации конститутивного гетерохроматина H3K9me3 (Vaquero et al., 2004, 2007; Bosch-Presegué et al., 2011). Таким образом, SIRT1 участвует в установке H3K9me3 путем удаления H3K9Ac и прямого взаимодействия с Suv39h1, которое повышает специфическую активность последней в результате конформационных изменений, деацетилирования K266 в составе каталитического SET-домена, а также повышает устойчивость к протеосомной деградации, подавляя убиквитинирование по сайту K87 в составе хромодомена Suv39h1 (Vaquero et al., 2007; Bosch-Presegué et al., 2011). Нарушение функции SIRT1 приводит к значительной потере HP1 и H3K9me3 в составе перичентромерного гетерохроматина (Vaquero et al., 2007; Wang R.-H. et al., 2008; El Ramy et al., 2009).

Важно отметить, что столь существенное влияние на структуру хроматина не может не затрагивать экспрессии иных регуляторных факторов. Так, например, обнаружено, что активация SIRT1 приводит к увеличению пролиферации, инвазии и ускоряет эпителиально-мезенхимальный переход в клетках опухоли поджелудочной железы, что связано по меньшей мере частично с подавлением экспрессии генов транскрипционных факторов FOXO3 и GRHL3 (Leng et al., 2021).

Белок SIRT1 также вовлечен в регуляцию метилирования ДНК, причем как на уровне регуляции транскрипции, так и на уровне непосредственно модуляции активности ДНК-метилтрансфераз. Так, на модели эмбриональных стволовых клеток мыши было продемонстрировано, что SIRT1 деацетилюет гистоны H1 и H4 в области промотора гена *Dnmt3l*, подавляя его экспрессию (Heo et al., 2017). Дефицит же SIRT1 приводит к повышенному уровню метилирования геномной ДНК и к дерегуляции импринтированных генов (Heo et al., 2017). Интересно отметить, что в этой же работе было показано, что SIRT1 способен деацетилировать белок Dnmt3l, что снижает его стабильность (Heo et al., 2017). Также было выявлено влияние SIRT1 и на ДНК-метилтрансферазу человека DNMT1, причем деацетилирование остатков лизина в каталитическом домене вызывало повышение метилтрансферазной активности, а деацетилирование в области GK-линкера – ее снижение (Peng et al., 2011). В ходе дифференцировки макрофагов человека белки SIRT1 и SIRT2 физически взаимодействуют с ДНК-метилтрансферазой DNMT3B для предотвращения aberrантной активации провоспалительных генов (Li T. et al., 2020).

Помимо ДНК-метилтрансфераз, SIRT1 влияет на активность множества других негистоновых мишеней. Так, деацетилирование белка p53 под действием SIRT1 приводило к репрессии апоптоза в клетках H1299 (Luo et al., 2001; Vaziri et al., 2001). Кроме этого, деацетилирование p53 вызывает подавление его регуляторной активности в качестве онкосупрессора (Ong, Ramasamy, 2018).

Деацетилирование под действием SIRT1 белка Ku70, одного из ключевых компонентов NHEJ репарации ДНК и поддержания стабильности теломер, активирует репарацию ДНК (Jeong et al., 2007). Таким образом, в указанных примерах SIRT1 выступает в роли фактора, стимулирующего выживание клетки при повреждении ДНК. Однако SIRT1 также способен деацетилировать компонент транскрипционного комплекса NF-κB белок p65, что, напротив, приводит к активации индуцируемого TNF-α апоптоза в клетках немелкоклеточного рака легкого (Yeung et al., 2004).

Деацетилирование транскрипционных факторов FOXO (FOXO1, FOXO3, FOXO4) под действием SIRT1 может приводить как к активации апоптоза (FOXO1), так и к остановке клеточного цикла и подавлению апоптоза (FOXO3) (Brunet et al., 2004; Yang et al., 2005). В свою очередь, деацетилирование FOXO4 повышает протективное действие при окислительном стрессе (van der Horst et al., 2004). Помимо описанного выше, SIRT1 вовлечен в регуляцию активности транскрипционных факторов, контролирующих ответ на гипоксию, метаболизм, клеточную инвазию и пролиферацию.

Белок SIRT3 в большей степени описан в качестве регулятора функций митохондрий, вместе с тем в ядрах отмечена его роль в NHEJ-репарации ДНК посредством удаления гистоновой модификации H3K56ac (Sengupta, Halder, 2018). Показана также роль SIRT3 в деацетилировании гистона H3 по 27-му остатку лизина, что ассоциировано с подавлением транскрипции гена транскрипционного фактора FOS и предотвращением TNF-α-индуцированного воспалительного и профиброзного ответа в кардиомиоцитах крысы (Palomer et al., 2020).

На уровне хроматина было представлено, что в клетках HEK293T SIRT3 способен напрямую взаимодействовать с компонентами ядерной ламины LaminB1 и LBR, а также с белками гетерохроматина HP1α, HP1γ и KAP1 (Diao et al., 2021). Более того, делеция SIRT3 в мезенхимальных стволовых клетках (МСК) человека приводила к диссоциации ламин-ассоциированных доменов и снижению представленности белковых маркеров гетерохроматина H3K9me3, HP1α и KAP1, а также компонента ядерной мембраны LaminB1 (Diao et al., 2021). Восстановление уровня SIRT3 вызывало обратный эффект (Diao et al., 2021). Вместе с тем важно отметить, что делеция SIRT3 приводила к ускорению клеточного старения, а все обнаруженные эффекты являются, в том числе, классическими его проявлениями, в связи с чем при всей очевидности фенотипа и участии SIRT3 в регуляции иных процессов, ассоциированных с клеточным старением, причинно-следственная связь может оказаться более сложной.

Белок SIRT6 также вовлечен в эпигенетическую регуляцию; одной из первых его обнаруженных активностей на уровне регуляции хроматина была способность деацетилировать гистон H3 по K9 и K56 (Kawahara et al., 2009). Посредством регуляции ацетилирования H3K9 SIRT6 выступает в роли корепрессора таких транскрипционных факторов, как NF-κB и HIF-1α (Kawahara et al., 2009; Zhong et al., 2010). Деацетилирование H3K9 под влиянием SIRT6 задействовано в регуляции теломер и

экспрессии генов (Michishita et al., 2008; Zhong et al., 2010). Так, например, контроль дифференцировки эмбриональных стволовых клеток мыши зависит от удаления меток H3K56ac и H3K9ac в районе промоторов генов *Oct4*, *Sox2*, и *Nanog* (Etchegaray et al., 2015). Кроме того, SIRT6 способен напрямую деацетилировать ДНК-метилтрансферазу DNMT1, что снижает ее стабильность (Jia et al., 2021; Subramani et al., 2023).

Повышенная экспрессия SIRT6 вызывает дестабилизацию DNMT1 и снижение уровня метилирования промоторов генов *NOTCH1* и *NOTCH2*, что приводит к преимущественной остеогенной дифференцировке МСК жировой ткани (Jia et al., 2021). В культурах клеток мелкоклеточного рака легкого снижение экспрессии SIRT6 приводит к стабилизации DNMT1 и метилированию промотора гена *NOTCH1*, который участвует в онкогенезе и метастазировании (Subramani et al., 2023). Как уже упоминалось ранее, SIRT6 посредством рибозилирования репрессора транскрипции KAP1 задействован в подавлении экспрессии LINE1 и поддержании стабильности генома (Van Meter et al., 2014).

Белок SIRT7 – единственный сиртуин, локализованный в ядрышке, где он играет ключевую роль в формировании транскрипционно неактивного гетерохроматина путем привлечения DNMT1, SIRT1, а также SMARCA5 к повторам рибосомальной ДНК (Ianni et al., 2017; Paredes et al., 2018). Компактное состояние хроматина необходимо для предотвращения гомологичной рекомбинации между повторяющимися последовательностями рДНК, поэтому нарушение функции SIRT7 приводит к формированию активного хроматина, нестабильности области рДНК и генома и ускоренному клеточному старению (Ianni et al., 2017; Paredes et al., 2018). Также SIRT7 вовлечен в регуляцию R-петель – РНК-ДНК комплексов, тоже являющихся потенциальным фактором нестабильности генома (Aguilera, García-Muse, 2012; Song et al., 2017).

Интересно отметить, что на модели дрозофилы было продемонстрировано, что с возрастом область распространения R-петель увеличивается, при этом их количество остается неизменным (Hall, 2023). Дефекты в процессинге R-петель могут приводить к накоплению в цитоплазме гибридов ДНК/РНК, одноцепочечных фрагментов ДНК, что стимулирует иммунный ответ, хроническое воспаление, апоптоз и клеточное старение (Chatzidoukaki et al., 2021; Crossley et al., 2023). Белок SIRT7 деацетилирует и активирует геликазу DDX21, задействованную в разрешении R-петель (Song et al., 2017).

Кроме того, показана роль SIRT7 в деацетилировании модификации гистона H3K18ac, что необходимо для активации репарации двуцепочечных разрывов ДНК (Barber et al., 2012; Lin et al., 2016b; Vazquez et al., 2016). Для SIRT7 было также продемонстрировано прямое взаимодействие с белками гетерохроматина KAP1, HP1 $\alpha$ , HP1 $\gamma$  и компонентами ядерной ламины LBR и LaminB1 в клетках HEK293T (Bi et al., 2020). Снижение уровня SIRT7 в МСК человека приводило к ускоренному старению, дестабилизации гетерохроматина, активации повторенных последовательностей и активации провоспалительного сигнального пути cGAS-STING (Bi et al., 2020).

## Связь сиртуинов с продолжительностью жизни

Впервые возможное влияние сиртуинов на продолжительность жизни было обнаружено в экспериментах с оверэкспрессией Sir2, что приводило к увеличению числа циклов почкования у дрожжей *S. cerevisiae* (Kaerberlein et al., 1999). В исследованиях гомологов Sir2 – белка SIR-2.1 у нематоды *Caenorhabditis elegans*, и dSirt1 у *Drosophila melanogaster* – наблюдалось увеличение продолжительности жизни при их оверэкспрессии (Tissenbaum, Guarente, 2001; Rogina, Helfand, 2004). Вместе с тем оверэкспрессия Sir2 у дрожжей увеличивает репликативный потенциал, но не регулирует продолжительность жизни покоящихся клеток – ключевой параметр в модели хронологического старения *S. cerevisiae* (Fabrizio et al., 2005). А у нематод позитивный эффект сиртуинов зависит от генетического фона и не обнаруживается в некоторых лабораторных линиях (Burnett et al., 2011; Viswanathan, Guarente, 2011; Schmeisser et al., 2013; Zhao et al., 2019).

У дрозофилы влияние оверэкспрессии dSirt1 на продолжительность жизни имеет дозозависимый характер, при этом превышение определенного порога может, напротив, сокращать продолжительность жизни за счет токсичности для некоторых органов (Griswold et al., 2008; Burnett et al., 2011; Whitaker et al., 2013). В частности, продемонстрировано, что индуцируемая тканеспецифичная оверэкспрессия dSirt1 увеличивает медианную продолжительность жизни мух только при активации трансгена в жировой ткани, но не в мышцах (Banerjee et al., 2012). Аналогичным образом увеличение продолжительности жизни мышей на 9–16 % было достигнуто запуском трансгенного SIRT1 специфично в клетках гипоталамуса (Satoh et al., 2013), тогда как в более раннем исследовании оверэкспрессия SIRT1 у мышей не влияла на продолжительность жизни, хотя и снижала вероятность возникновения онкологических заболеваний (Herranz et al., 2010).

Влияние оверэкспрессии сиртуинов на увеличение продолжительности жизни было также показано для сиртуинов дрозофилы dSirt4 и dSirt6 (Wood et al., 2018; Taylor et al., 2022). В недавнем исследовании замедление старения и увеличение максимальной продолжительности жизни под влиянием SIRT6 выявлены у мышей (Roichman et al., 2021). Эффект SIRT6 на продолжительность жизни связывают с его участием в репарации ДНК (Tian et al., 2019). Более того, активность видоспецифичных вариантов SIRT6 в отношении репарации коррелирует с максимальной продолжительностью жизни разных видов грызунов (Tian et al., 2019).

Противоречивые результаты получены для белка SIRT7. В частности, недавно продемонстрировано, что самцы мышей с нокаутом SIRT7 обладают повышенной медианной продолжительностью жизни и демонстрируют более медленное снижение физиологических параметров (Mizumoto et al., 2022). Такой результат контрастирует с наблюдениями из более ранних работ, где нокаут SIRT7 значительно сокращал продолжительность жизни. Важно отметить, что ни в одном из экспериментов по оценке влияния сиртуинов на продолжительность жизни организма не обнаружено экстремального увеличения про-

должительности жизни, а наряду со сложностью в подборе корректных экспериментальных – максимально близких генетически – контролей это приводит к неоднозначным выводам о роли сиртуинов в качестве автономных факторов долголетия (Brenner, 2022).

Данные о возможной связи сиртуинов и продолжительности жизни человека в некоторой мере подтверждаются результатами популяционной генетики. Например, исследование голландских долгожителей продемонстрировало, что носители однонуклеотидного полиморфизма rs12778366 имеют лучшую толерантность к глюкозе и сниженный риск смерти (Figarska et al., 2013). В исследовании американцев европейского происхождения и популяций Джорджии и Луизианы была выявлена ассоциация полиморфизма rs7896005 гена *SIRT1* с продолжительностью жизни и длиной теломер в лимфоцитах (Kim et al., 2012). Помимо этого, полиморфизмы *SIRT1* rs3758391 и rs4746720 были ассоциированы со здоровым долголетием у китайцев хань (Zhang W.-G. et al., 2010). Напротив, в аналогичном исследовании другой популяции китайских долгожителей связь указанных локусов с долголетием не найдена (Lin et al., 2016a). Также в ряде работ не выявлены связи генетических вариантов гена *SIRT1* с долголетием (Flachsbart et al., 2006; Willcox et al., 2008; Soerensen et al., 2013).

В пятом интроне гена *SIRT3* была идентифицирована вариабельность числа tandemных повторов (VNTR), некоторые варианты ее приобретают свойства аллель-специфичного энхансера, причем аллель без энхансерной активности практически не встречался среди мужчин старше 90 лет, при этом у женщин подобной корреляции не наблюдалось (Bellizzi et al., 2005). Полиморфизмы гена *SIRT3* rs11555236 и rs4980329 были ассоциированы с продолжительностью жизни женщин в популяции итальянцев (Albani et al., 2014).

Однонуклеотидный полиморфизм rs107251 гена *SIRT6* был ассоциирован с более чем пятилетним увеличением продолжительности жизни у пожилых людей в США, а полиморфизм rs117385980 был связан с долголетием у финнов (TenNapel et al., 2014; Hirvonen et al., 2017). Аллельный вариант *SIRT6* с заменами N308K/A313S, обладающий сильной АДФ-рибозилтрансферазной активностью, обогащен в группе долгожителей среди евреев ашке-нази (Simon et al., 2022).

### Роль сиртуинов в хроническом воспалении

Помимо отдельных свидетельств о возможной функциональной связи сиртуинов и продолжительности жизни, для сиртуинов показана значимая роль в развитии возраст-ассоциированных заболеваний, в частности связанных с хроническим воспалением. Белки *SIRT1*, *SIRT2* и *SIRT6* противодействуют воспалительной реакции путем подавления сигнального пути NF-κB (Vazquez et al., 2021). Ключевой элемент этого пути, транскрипционный фактор NF-κB, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, состоит из пяти субъединиц: p50, p52, p65 (RelA), RelB и c-Rel (Vazquez et al., 2021).

Существует несколько механизмов подавления активности сигнального пути NF-κB белками-сиртуинами. Так, сиртуины *SIRT1* и *SIRT2* могут деацетилировать субъеди-

ницу p65 по остатку лизина 310, что напрямую ингибирует активность NF-κB, а также препятствует метилированию соседних остатков лизина (K314 и K315), что способствует убиквитинированию и деградации p65 (Rothgiesser et al., 2010). Белок *SIRT6* взаимодействует с субъединицей p65 и деацетирует лизин 9 гистона H3 (H3K9) в промоторах генов-мишеней NF-κB, уменьшая тем самым воспаление (Kawahara et al., 2009). *SIRT1* способен деацетилировать и подавлять активность транскрипционных коактиваторов NF-κB, таких как PARP-1 и гистон-ацетил-трансфераза p300 (Rajamohan et al., 2009).

Сиртуины оказывают влияние на сигнальный путь TGF-β, который играет ключевую роль в тубулоинтерстициальном фиброзе почек, стимулируя выработку фактора роста соединительной ткани (CTGF) (Isaka, 2018). Оверэкспрессия *SIRT1* подавляет индуцированный TGF-β1 клеточный апоптоз и фиброз и снижает экспрессию CTGF посредством стимуляции TGF-β1 в почках мышей с односторонней обструкцией мочеточника (Ren et al., 2015). Также *SIRT1* может ослаблять TGF-β-зависимую передачу сигналов за счет деацетилирования молекул SMAD3 и SMAD4, что ингибирует выработку коллагена, фибронектина и металлопротеазы MMP7 (Zhang Y. et al., 2017).

Влияние сиртуинов на активность транскрипционных факторов семейства SMAD важно и при сердечном фиброзе. Так, при систематическом нокауте гена *Sirt6* мыши нарушается ингибирование сигнального пути TGF-β/Smad3, что вызывает сердечный фиброз (Maity et al., 2020). Кроме того, *SIRT1* оказывает кардиопротекторное действие, деацетилируя SMAD2/3 и снижая активность сигнального пути TGF-β в сердечных фибробластах мыши (Buguc-Twum et al., 2018).

Белок *SIRT3* обладает антифибротическими свойствами за счет ослабления TGF-β-зависимой передачи сигналов, а подавление активности *SIRT3* может приводить к трансформации мышечных и человеческих сердечных фибробластов в миофибробласты – клетки, способные синтезировать внеклеточный матрикс (Sundaresan et al., 2016). Ожидается, что активаторы белков-сиртуинов противодействуют фиброзу. Так, хонокиол – активатор белка *SIRT3* – противодействует фиброзу почек у мышей с односторонней обструкцией мочеточника (Quan et al., 2020). Аналогичным образом активация как *SIRT1*, так и *SIRT3* под действием ресвератрола ослабляет сердечный фиброз у мышей ингибированием пути TGF-β/Smad3 (Liu et al., 2019).

Физиологический эффект сиртуинов при воспалении напрямую связан с действием на иммунные клетки. Например, *SIRT1* участвует в передаче воспалительных сигналов в дендритных клетках мыши, модулируя баланс провоспалительных Т-хелперных клеток типа 1 и противовоспалительных регуляторных Т-клеток Foxp3(+), а дефицит *SIRT6* в макрофагах приводит к воспалению с усилением ацетилирования и большей стабильностью FoxO1 (Woo et al., 2016, 2018). Белок *SIRT4* также оказывает противовоспалительное действие, поскольку его дефицит может усиливать воспаление, способствовать инфильтрации макрофагов и развитию клеточной гепатокарциномы у человека (Li Z. et al., 2019). В клетках печени мышей белок *SIRT3* ингибирует выработку провоспалительных

хемокинов и некоторых профибротических факторов (LoBianco et al., 2020).

Как и в случае хронического воспаления, при нейровоспалении сиртуины оказывают в основном противовоспалительное действие, однако описаны и исключения. Например, ингибирование белка SIRT2 у мышей с ускоренным старением клеток снижало нейровоспаление, о чем свидетельствуют сниженные уровни глиального фибриллярного кислого белка GFAP, IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , и повышенные уровни субъединиц глутаматных рецепторов GluN2A, GluN2B и GluA1, однако ингибирование SIRT2 не могло обратить вспять снижение когнитивных функций или нейровоспаление (Diaz-Perdigon et al., 2020). В этом случае SIRT2 проявлял временный провоспалительный эффект.

Нейродегенеративные заболевания коррелируют со старением, как и изменение экспрессии сиртуинов (Julien et al., 2009; Jiao, Gong, 2020). Интересно отметить, что возрастные изменения уровней сывороточных сиртуинов могут быть использованы в качестве диагностического инструмента (Kumar et al., 2014). Так, например, экспрессия SIRT1 и SIRT6 снижена на фоне нейродегенеративных заболеваний (Jiao, Gong, 2020; Pukhalskaia et al., 2020) и, напротив, высокие уровни SIRT2 обнаруживаются при болезнях Альцгеймера и Паркинсона, что позволяет предположить, что SIRT2 может способствовать нейродегенерации (Sacabelos et al., 2019).

## Заключение

С момента открытия белка Sir2 у дрожжей *S. cerevisiae* внимание к сиртуинам было сосредоточено на их функциях в регуляции процессов, ассоциированных со старением (Пухальская и др., 2022). Исследования последних лет подтверждают ключевую роль сиртуинов в патогенезе возрастных заболеваний. Это делает белки семейства SIRT многообещающими мишенями для исследований в области терапии возраст-зависимых заболеваний. Действительно, на сегодняшний день проводится множество клинических испытаний, направленных на фармакологическую модуляцию активности сиртуинов с целью терапии метаболических, иммунных и неврологических нарушений, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний (Curgu et al., 2021). К сожалению, указанные клинические испытания далеко не всегда демонстрируют позитивные результаты, что, по всей вероятности, может быть в том числе связано с крайне многогранными функциями сиртуинов. Однако динамичное накопление детальной информации об их функциях позволяет надеяться на скорое внедрение таких прогрессивных способов терапии возраст-зависимых заболеваний.

## Список литературы / References

Пухальская А.Э., Кветной И.М., Линькова Н.С., Дятлова А.С., Гупот Е.О., Козлов К.Л., Пальцев М.А. Сиртуины и старение. *Усп. физиол. наук.* 2022;53(1):16-27. DOI 10.31857/S0301179821040056  
[Pukhalskaia A.E., Kvetnoy I.M., Linkova N.S., Diatlova A.S., Gutop E.O., Kozlov K.L., Paltsev M.A. Sirtuins and aging. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk = Progress in Physiological Science.* 2022; 53(1):16-27. DOI 10.31857/S0301179821040056 (in Russian)]

Aguilera A., Garcia-Muse T. R loops: from transcription byproducts to threats to genome stability. *Mol. Cell.* 2012;46(2):115-124. DOI 10.1016/j.molcel.2012.04.009  
Albani D., Ateri E., Mazzuco S., Ghilardi A., Rodilossi S., Biella G., Ongaro F., Antuono P., Boldrini P., Di Giorgi E., Frigato A., Durante E., Caberlotto L., Zanardo A., Siculi M., Gallucci M., Forloni G. Modulation of human longevity by SIRT3 single nucleotide polymorphisms in the prospective study "Treviso Longeva (TRELONG)." *Age (Dordr.)*. 2014;36(1):469-478. DOI 10.1007/s11357-013-9559-2  
Bai W., Zhang X. Nucleus or cytoplasm? The mysterious case of SIRT1's subcellular localization. *Cell Cycle.* 2016;15(24):3337-3338. DOI 10.1080/15384101.2016.1237170  
Banerjee K.Kr., Ayyub C., Ali S.Z., Mandot V., Prasad N.G., Koltur-Seetharam U. dSir2 in the adult fat body, but not in muscles, regulates life span in a diet-dependent manner. *Cell Rep.* 2012;2(6):1485-1491. DOI 10.1016/j.celrep.2012.11.013  
Barber M.F., Michishita-Kioi E., Xi Y., Tasselli L., Kioi M., Moqtaderi Z., Tennen R.I., Paredes S., Young N.L., Chen K., Struhl K., Garcia B.A., Gozani O., Li W., Chua K.F. SIRT7 links H3K18 deacetylation to maintenance of oncogenic transformation. *Nature.* 2012;487(7405):114-118. DOI 10.1038/nature11043  
Bellizzi D., Rose G., Cavalcante P., Covello G., Dato S., De Rango F., Greco V., Maggiolini M., Feraco E., Mari V., Franceschi C., Passarino G., De Benedictis G. A novel VNTR enhancer within the SIRT3 gene, a human homologue of SIR2, is associated with survival at oldest ages. *Genomics.* 2005;85(2):258-263. DOI 10.1016/j.ygeno.2004.11.003  
Bergmann L., Lang A., Bross C., Altinluk-Hambüchen S., Fey I., Overbeck N., Stefanski A., Wiek C., Kefalas A., Verhülsdonk P., Mielke C., Sohn D., Stühler K., Hanenberg H., Jänicke R.U., Scheller J., Reichert A.S., Ahmadian M.R., Piekorz R.P. Subcellular localization and mitotic interactome analyses identify SIRT4 as a centrosomally localized and microtubule associated protein. *Cells.* 2020; 9(9):1950. DOI 10.3390/cells9091950  
Bi S., Liu Z., Wu Z., Wang Z., Liu X., Wang S., Ren J., Yao Y., Zhang W., Song M., Liu G.-H., Qu J. SIRT7 antagonizes human stem cell aging as a heterochromatin stabilizer. *Protein Cell.* 2020;11(7):483-504. DOI 10.1007/s13238-020-00728-4  
Bosch-Presegué L., Raurell-Vila H., Marazuela-Duque A., Kane-Goldsmith N., Valle A., Oliver J., Serrano L., Vaquero A. Stabilization of Suv39H1 by SirT1 is part of oxidative stress response and ensures genome protection. *Mol. Cell.* 2011;42(2):210-223. DOI 10.1016/j.molcel.2011.02.034  
Brenner C. Sirtuins are not conserved longevity genes. *Life Metab.* 2022;1(2):122-133. DOI 10.1093/lifemeta/loac025  
Bresque M., Cal K., Pérez-Torrado V., Colman L., Rodríguez-Duarte J., Vilaseca C., Santos L., Garat M.P., Ruiz S., Evans F., Dapuerto R., Contreras P., Calliari A., Escande C. SIRT6 stabilization and cytoplasmic localization in macrophages regulates acute and chronic inflammation in mice. *J. Biol. Chem.* 2022;298(3):101711. DOI 10.1016/j.jbc.2022.101711  
Brunet A., Sweeney L.B., Sturgill J.F., Chua K.F., Greer P.L., Lin Y., Tran H., Ross S.E., Mostoslavsky R., Cohen H.Y., Hu L.S., Cheng H.-L., Jedrychowski M.P., Gygi S.P., Sinclair D.A., Alt F.W., Greenberg M.E. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science.* 2004;303(5666):2011-2015. DOI 10.1126/science.1094637  
Bryk M., Banerjee M., Murphy M., Knudsen K.E., Garfinkel D.J., Curcio M.J. Transcriptional silencing of Ty1 elements in the *RDNI* locus of yeast. *Genes Dev.* 1997;11(2):255-269. DOI 10.1101/gad.11.2.255  
Bugyei-Twum A., Ford C., Civitaresse R., Seegobin J., Advani S.L., Desjardins J.-F., Kabir G., Zhang Y., Mitchell M., Switzer J., Thai K., Shen V., Abadeh A., Singh K.K., Billia F., Advani A., Gilbert R.E., Connelly K.A. Sirtuin 1 activation attenuates cardiac fibrosis in a rodent pressure overload model by modifying Smad2/3 transactiva-



- tion. *Cardiovasc. Res.* 2018;114(12):1629-1641. DOI 10.1093/cvr/cvy131
- Burnett C., Valentini S., Cabreiro F., Goss M., Somogyvári M., Piper M.D., Hoddinott M., Sutphin G.L., Leko V., McElwee J.J., Vazquez-Manrique R.P., Orfila A.-M., Ackerman D., Au C., Vinti G., Riesen M., Howard K., Neri C., Bedalov A., Kaerberlein M., Söti C., Partridge L., Gems D. Absence of effects of Sir2 overexpression on lifespan in *C. elegans* and *Drosophila*. *Nature*. 2011;477(7365):482-485. DOI 10.1038/nature10296
- Cacabelos R., Carril J., Cacabelos N., Kazantsev A., Vostrov A., Corzo L., Cacabelos P., Goldgaber D. Sirtuins in Alzheimer's disease: SIRT2-related genotypes and implications for pharmacogenetics. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(5):1249. DOI 10.3390/ijms20051249
- Chatzidoukaki O., Stratigi K., Goulielmaki E., Niotis G., Akalestou-Clocher A., Gkirtzimanaki K., Zafeiropoulos A., Altmüller J., Topalis P., Garinis G.A. R-loops trigger the release of cytoplasmic ssDNAs leading to chronic inflammation upon DNA damage. *Sci. Adv.* 2021;7(47):eabj5769. DOI 10.1126/sciadv.abj5769
- Chen S., Seiler J., Santiago-Reichel M., Felbel K., Grummt I., Voit R. Repression of RNA polymerase I upon stress is caused by inhibition of RNA-dependent deacetylation of PAF53 by SIRT7. *Mol. Cell.* 2013;52(3):303-313. DOI 10.1016/j.molcel.2013.10.010
- Crossley M.P., Song C., Bocek M.J., Choi J.-H., Kousorous J., Sathirachinda A., Lin C., Brickner J.R., Bai G., Lans H., Vermeulen W., Abu-Remaileh M., Cimprich K.A. R-loop-derived cytoplasmic RNA-DNA hybrids activate an immune response. *Nature*. 2023;613(7942):187-194. DOI 10.1038/s41586-022-05545-9
- Curry A.M., White D.S., Donu D., Cen Y. Human sirtuin regulators: The "success" stories. *Front. Physiol.* 2021;12:752117. DOI 10.3389/fphys.2021.752117
- Diao Z., Ji Q., Wu Z., Zhang W., Cai Y., Wang Z., Hu J., Liu Z., Wang Q., Bi S., Huang D., Ji Z., Liu G.-H., Wang S., Song M., Qu J. SIRT3 consolidates heterochromatin and counteracts senescence. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(8):4203-4219. DOI 10.1093/nar/gkab161
- Diaz-Perdigon T., Belloch F.B., Ricobaraza A., Elboray E.E., Suzuki T., Tordera R.M., Puerta E. Early sirtuin 2 inhibition prevents age-related cognitive decline in a senescence-accelerated mouse model. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(2):347-357. DOI 10.1038/s41386-019-0503-8
- Du J., Zhou Y., Su X., Yu J.J., Khan S., Jiang H., Kim J., Woo J., Kim J.H., Choi B.H., He B., Chen W., Zhang S., Cerione R.A., Auwerx J., Hao Q., Lin H. Sirt5 is a NAD-dependent protein lysine demalonylase and desuccinylase. *Science*. 2011;334(6057):806-809. DOI 10.1126/science.1207861
- Du Y., Hu H., Hua C., Du K., Wei T. Tissue distribution, subcellular localization, and enzymatic activity analysis of human SIRT5 isoforms. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018;503(2):763-769. DOI 10.1016/j.bbrc.2018.06.073
- El Ramy R., Magroun N., Messadecq N., Gauthier L.R., Bousin F.D., Kolthur-Seetharam U., Schreiber V., McBurney M.W., Sassone-Corsi P., Dantzer F. Functional interplay between Parp-1 and SirT1 in genome integrity and chromatin-based processes. *Cell. Mol. Life Sci.* 2009;66(19):3219-3234. DOI 10.1007/s00018-009-0105-4
- Eldridge M.J.G., Pereira J.M., Impens F., Hamon M.A. Active nuclear import of the deacetylase Sirtuin-2 is controlled by its C-terminus and imports. *Sci. Rep.* 2020;10(1):2034. DOI 10.1038/s41598-020-58397-6
- Eskandarian H.A., Impens F., Nahori M.-A., Soubigou G., Coppée J.-Y., Cossart P., Hamon M.A. A role for SIRT2-dependent histone H3K18 deacetylation in bacterial infection. *Science*. 2013;341(6145):1238858. DOI 10.1126/science.1238858
- Etcheagaray J.-P., Chavez L., Huang Y., Ross K.N., Choi J., Martinez-Pastor B., Walsh R.M., Sommer C.A., Lienhard M., Gladden A., Kugel S., Silberman D.M., Ramaswamy S., Mostoslavsky G., Hochedlinger K., Goren A., Rao A., Mostoslavsky R. The histone deacetylase SIRT6 controls embryonic stem cell fate via TET-mediated production of 5-hydroxymethylcytosine. *Nat. Cell Biol.* 2015;17(5):545-557. DOI 10.1038/ncb3147
- Fabrizio P., Gattazzo C., Battistella L., Wei M., Cheng C., McGrew K., Longo V.D. Sir2 blocks extreme life-span extension. *Cell*. 2005;123(4):655-667. DOI 10.1016/j.cell.2005.08.042
- Fahie K., Hu P., Swatkoski S., Cotter R.J., Zhang Y., Wolberger C. Side chain specificity of ADP-ribosylation by a sirtuin. *FEBS J.* 2009;276(23):7159-7176. DOI 10.1111/j.1742-4658.2009.07427.x
- Figarska S.M., Vonk J.M., Boezen H.M. SIRT1 polymorphism, long-term survival and glucose tolerance in the general population. *PLoS One*. 2013;8(3):e58636. DOI 10.1371/journal.pone.0058636
- Finkel T., Deng C.-X., Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature*. 2009;460(7255):587-591. DOI 10.1038/nature08197
- Flachsbarf F., Croucher P.J.P., Nikolaus S., Hampe J., Cordes C., Schreiber S., Nebel A. Sirtuin 1 (SIRT1) sequence variation is not associated with exceptional human longevity. *Exp. Gerontol.* 2006;41(1):98-102. DOI 10.1016/j.exger.2005.09.008
- Ford E., Voit R., Liszt G., Magin C., Grummt I., Guarente L. Mammalian Sir2 homolog SIRT7 is an activator of RNA polymerase I transcription. *Genes Dev.* 2006;20(9):1075-1080. DOI 10.1101/gad.1399706
- Frye R.A. Characterization of five human cDNAs with homology to the yeast SIR2 gene: Sir2-like proteins (sirtuins) metabolize NAD and may have protein ADP-ribosyltransferase activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999;260(1):273-279. DOI 10.1006/bbrc.1999.0897
- Frye R.A. Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000;273(2):793-798. DOI 10.1006/bbrc.2000.3000
- Gottschling D.E., Aparicio O.M., Billington B.L., Zakian V.A. Position effect at *S. cerevisiae* telomeres: Reversible repression of Pol II transcription. *Cell*. 1990;63(4):751-762. DOI 10.1016/0092-8674(90)90141-Z
- Gray S.G., Ekström T.J. The human histone deacetylase family. *Exp. Cell Res.* 2001;262(2):75-83. DOI 10.1006/excr.2000.5080
- Griswold A.J., Chang K.T., Runko A.P., Knight M.A., Min K.-T. Sir2 mediates apoptosis through JNK-dependent pathways in *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008;105(25):8673-8678. DOI 10.1073/pnas.0803837105
- Haigis M.C., Mostoslavsky R., Haigis K.M., Fahie K., Christodoulou D.C., Murphy A.J., Valenzuela D.M., Yancopoulos G.D., Karow M., Blander G., Wolberger C., Prolla T.A., Weindrich R., Alt F.W., Guarente L. SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic  $\beta$  cells. *Cell*. 2006;126(5):941-954. DOI 10.1016/j.cell.2006.06.057
- Hall H. R-loops in neuronal aging. *Aging*. 2023;15(17):8535-8536. DOI 10.18632/aging.205070
- Heo J., Lim J., Lee S., Jeong J., Kang H., Kim Y., Kang J.W., Yu H.Y., Jeong E.M., Kim K., Kucia M., Waigel S.J., Zacharias W., Chen Y., Kim I.-G., Ratajczak M.Z., Shin D.-M. Sirt1 regulates DNA methylation and differentiation potential of embryonic stem cells by antagonizing Dnmt3l. *Cell Rep.* 2017;18(8):1930-1945. DOI 10.1016/j.celrep.2017.01.074
- Herranz D., Muñoz-Martin M., Cañamero M., Mulero F., Martinez-Pastor B., Fernandez-Capetillo O., Serrano M. Sirt1 improves healthy ageing and protects from metabolic syndrome-associated cancer. *Nat. Commun.* 2010;1(1):3. DOI 10.1038/ncomms1001
- Hirvonen K., Laivuori H., Lahti J., Strandberg T., Eriksson J.G., Hackman P. SIRT6 polymorphism rs117385980 is associated with longevity and healthy aging in Finnish men. *BMC Med. Genet.* 2017;18(1):41. DOI 10.1186/s12881-017-0401-z
- Hou T., Tian Y., Cao Z., Zhang J., Feng T., Tao W., Sun H., Wen H., Lu Xiaoping, Zhu Q., Li M., Lu X., Liu B., Zhao Y., Yang Y., Zhu W.-G. Cytoplasmic SIRT6-mediated ACSL5 deacetylation impedes nonalcoholic fatty liver disease by facilitating hepatic fatty acid oxidation. *Mol. Cell.* 2022;82(21):4099-4115.e9. DOI 10.1016/j.molcel.2022.09.018

- Ianni A., Hoelper S., Krueger M., Braun T., Bober E. Sirt7 stabilizes rDNA heterochromatin through recruitment of DNMT1 and Sirt1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017;492(3):434-440. DOI 10.1016/j.bbrc.2017.08.081
- Imai S., Armstrong C.M., Kaeberlein M., Guarente L. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature.* 2000;403(6771):795-800. DOI 10.1038/35001622
- Imaoka N., Hiratsuka M., Osaki M., Kamitani H., Kambe A., Fukuoka J., Kurimoto M., Nagai S., Okada F., Watanabe T., Ohama E., Kato S., Oshimura M. Prognostic significance of sirtuin 2 protein nuclear localization in glioma: an immunohistochemical study. *Oncol. Rep.* 2012;28(3):923-230. DOI 10.3892/or.2012.1872
- Isaka Y. Targeting TGF- $\beta$  signaling in kidney fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(9):2532. DOI 10.3390/ijms19092532
- Ivy J.M., Klar A.J., Hicks J.B. Cloning and characterization of four SIR genes of *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Cell. Biol.* 1986;6(2): 688-702. DOI 10.1128/MCB.6.2.688
- Jeong J., Juhn K., Lee H., Kim S.-H., Min B.-H., Lee K.-M., Cho M.-H., Park G.-H., Lee K.-H. SIRT1 promotes DNA repair activity and deacetylation of Ku70. *Exp. Mol. Med.* 2007;39(1):8-13. DOI 10.1038/emmm.2007.2
- Jia B., Chen J., Wang Q., Sun X., Han J., Guastaldi F., Xiang S., Ye Q., He Y. SIRT6 promotes osteogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells through antagonizing DNMT1. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:648627. DOI 10.3389/fcell.2021.648627
- Jiang H., Khan S., Wang Y., Charron G., He B., Sebastian C., Du J., Kim R., Ge E., Mostoslavsky R., Hang H.C., Hao Q., Lin H. SIRT6 regulates TNF- $\alpha$  secretion through hydrolysis of long-chain fatty acyl lysine. *Nature.* 2013;496(7443):110-113. DOI 10.1038/nature12038
- Jiao F., Gong Z. The beneficial roles of SIRT1 in neuroinflammation-related diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020;2020:6782872. DOI 10.1155/2020/6782872
- Julien C., Tremblay C., Émond V., Lebbadi M., Salem N., Bennett D.A., Calon F. Sirtuin 1 reduction parallels the accumulation of tau in Alzheimer disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2009;68(1):48-58. DOI 10.1097/NEN.0b013e3181922348
- Kaeberlein M., McVey M., Guarente L. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes Dev.* 1999;13(19):2570-2580. DOI 10.1101/gad.13.19.2570
- Kawahara T.L.A., Michishita E., Adler A.S., Damian M., Berber E., Lin M., McCord R.A., Ongaiqui K.C.L., Boxer L.D., Chang H.Y., Chua K.F. SIRT6 links histone H3 lysine 9 deacetylation to NF- $\kappa$ B-dependent gene expression and organismal life span. *Cell.* 2009; 136(1):62-74. DOI 10.1016/j.cell.2008.10.052
- Kim S., Bi X., Czarny-Ratajczak M., Dai J., Welsh D.A., Myers L., Welsch M.A., Cherry K.E., Arnold J., Poon L.W., Jazwinski S.M. Telomere maintenance genes *SIRT1* and *XRCC6* impact age-related decline in telomere length but only *SIRT1* is associated with human longevity. *Biogerontology.* 2012;13(2):119-131. DOI 10.1007/s10522-011-9360-5
- Kiran S., Chatterjee N., Singh S., Kaul S.C., Wadhwa R., Ramakrishna G. Intracellular distribution of human SIRT7 and mapping of the nuclear/nucleolar localization signal. *FEBS J.* 2013;280(14):3451-3466. DOI 10.1111/febs.12346
- Kumar R., Mohan N., Upadhyay A.D., Singh A.P., Sahu V., Dwivedi S., Dey A.B., Dey S. Identification of serum sirtuins as novel noninvasive protein markers for frailty. *Aging Cell.* 2014;13(6):975-980. DOI 10.1111/acel.12260
- Laurent G., German N.J., Saha A.K., de Boer V.C.J., Davies M., Koves T.R., Dephore N., Fischer F., Boanca G., Vaitheesvaran B., Lovitch S.B., Sharpe A.H., Kurland I.J., Steegborn C., Gygi S.P., Muoio D.M., Ruderman N.B., Haigis M.C. SIRT4 coordinates the balance between lipid synthesis and catabolism by repressing malonyl CoA decarboxylase. *Mol. Cell.* 2013;50(5):686-698. DOI 10.1016/j.molcel.2013.05.012
- Lee N., Kim D.-K., Kim E.-S., Park S.J., Kwon J.-H., Shin J., Park S.-M., Moon Y.H., Wang H.J., Gho Y.S., Choi K.Y. Comparative interactomes of SIRT6 and SIRT7: Implication of functional links to aging. *Proteomics.* 2014;14(13-14):1610-1622. DOI 10.1002/pmic.201400001
- Leng S., Huang W., Chen Y., Yang Ya., Feng D., Liu W., Gao T., Ren Y., Huo M., Zhang J., Yang Yu., Wang Y. SIRT1 coordinates with the CRL4B complex to regulate pancreatic cancer stem cells to promote tumorigenesis. *Cell Death Differ.* 2021;28(12):3329-3343. DOI 10.1038/s41418-021-00821-z
- Li T., Garcia-Gomez A., Morante-Palacios O., Ciudad L., Özkaramet S., Van Dijck E., Rodríguez-Ubreva J., Vaquero A., Ballestar E. SIRT1/2 orchestrate acquisition of DNA methylation and loss of histone H3 activating marks to prevent premature activation of inflammatory genes in macrophages. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(2): 665-681. DOI 10.1093/nar/gkz1127
- Li Z., Li H., Zhao Z.-B., Zhu W., Feng P.-P., Zhu X.-W., Gong J.-P. SIRT4 silencing in tumor-associated macrophages promotes HCC development via PPAR $\delta$  signalling-mediated alternative activation of macrophages. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2019;38(1):469. DOI 10.1186/s13046-019-1456-9
- Lin R., Yan D., Zhang Y., Liao X., Gong G., Hu J., Fu Y., Cai W. Common variants in *SIRT1* and human longevity in a Chinese population. *BMC Med. Genet.* 2016a;17(1):31. DOI 10.1186/s12881-016-0293-3
- Lin R., Zhang Y., Yan D., Liao X., Gong G., Hu J., Fu Y., Cai W. Lack of association between polymorphisms in the *SIRT6* gene and longevity in a Chinese population. *Mol. Cell. Probes.* 2016b;30(2): 79-82. DOI 10.1016/j.mcp.2016.01.005
- Liu Z.-H., Zhang Ya., Wang X., Fan X.-F., Zhang Yu., Li X., Gong Y.-Sh., Han L.-P. SIRT1 activation attenuates cardiac fibrosis by endothelial-to-mesenchymal transition. *Biomed. Pharmacother.* 2019;118:109227. DOI 10.1016/j.biopha.2019.109227
- LoBianco F.V., Krager K.J., Carter G.S., Alam S., Yuan Y., Lavoie E.G., Dranoff J.A., Aykin-Burns N. The role of Sirtuin 3 in radiation-induced long-term persistent liver injury. *Antioxidants.* 2020;9(5): 409. DOI 10.3390/antiox9050409
- Lombard D.B., Alt F.W., Cheng H.-L., Bunkenborg J., Streeper R.S., Mostoslavsky R., Kim J., Yancopoulos G., Valenzuela D., Murphy A., Yang Y., Chen Y., Hirsche M.D., Bronson R.T., Haigis M., Guarente L.P., Farese R.V., Weissman S., Verdin E., Schwer B. Mammalian Sir2 homolog SIRT3 regulates global mitochondrial lysine acetylation. *Mol. Cell. Biol.* 2007;27(24):8807-8814. DOI 10.1128/MCB.01636-07
- Luo J., Nikolaev A.Y., Imai S., Chen D., Su F., Shiloh A., Guarente L., Gu W. Negative control of p53 by Sir2a promotes cell survival under stress. *Cell.* 2001;107(2):137-148. DOI 10.1016/S0092-8674(01) 00524-4
- Maity S., Muhamed J., Sarikhani M., Kumar S., Ahamed F., Spurthi K.M., Ravi V., Jain A., Khan D., Arathi B.P., Desingu P.A., Sundaresan N.R. Sirtuin 6 deficiency transcriptionally up-regulates TGF- $\beta$  signaling and induces fibrosis in mice. *J. Biol. Chem.* 2020; 295(2): 415-434. DOI 10.1074/jbc.RA118.007212
- Mao Z., Hine C., Tian X., Van Meter M., Au M., Vaidya A., Seluanov A., Gorbunova V. SIRT6 promotes DNA repair under stress by activating PARP1. *Science.* 2011;332(6036):1443-1446. DOI 10.1126/science.1202723
- Mathias R.A., Greco T.M., Oberstein A., Budayeva H.G., Chakrabarti R., Rowland E.A., Kang Y., Shenk T., Cristea I.M. Sirtuin 4 is a lipamidase regulating pyruvate dehydrogenase complex activity. *Cell.* 2014;159(7):1615-1625. DOI 10.1016/j.cell.2014.11.046
- Michishita E., Park J.Y., Burneskis J.M., Barrett J.C., Horikawa I. Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT proteins. *Mol. Biol. Cell.* 2005;16(10): 4623-4635. DOI 10.1091/mbc.e05-01-0033
- Michishita E., McCord R.A., Berber E., Kioi M., Padilla-Nash H., Damian M., Cheung P., Kusumoto R., Kawahara T.L.A., Barrett J.C., Chang H.Y., Bohr V.A., Ried T., Gozani O., Chua K.F. SIRT6 is a

- histone H3 lysine 9 deacetylase that modulates telomeric chromatin. *Nature*. 2008;452(7186):492-496. DOI 10.1038/nature06736
- Mizumoto T., Yoshizawa T., Sato Y., Ito T., Tsuyama T., Satoh A., Araki S., Tsujita K., Tamura M., Oike Y., Yamagata K. SIRT7 deficiency protects against aging-associated glucose intolerance and extends lifespan in male mice. *Cells*. 2022;11(22):3609. DOI 10.3390/cells11223609
- Moniot S., Schutkowski M., Steegborn C. Crystal structure analysis of human Sirt2 and its ADP-ribose complex. *J. Struct. Biol.* 2013; 182(2):136-143. DOI 10.1016/j.jsb.2013.02.012
- North B.J., Verdin E. Interphase nucleo-cytoplasmic shuttling and localization of SIRT2 during mitosis. *PLoS One*. 2007;2(8):e784. DOI 10.1371/journal.pone.0000784
- North B.J., Marshall B.L., Borra M.T., Denu J.M., Verdin E. The human Sir2 ortholog, SIRT2, is an NAD<sup>+</sup>-dependent tubulin deacetylase. *Mol. Cell*. 2003;11(2):437-444. DOI 10.1016/S1097-2765(03)00038-8
- Ong A.L.C., Ramasamy T.S. Role of Sirtuin1-p53 regulatory axis in aging, cancer and cellular reprogramming. *Ageing Res. Rev.* 2018; 43:64-80. DOI 10.1016/j.arr.2018.02.004
- Palomer X., Román-Azcona M.S., Pizarro-Delgado J., Planavila A., Villarroya F., Valenzuela-Alcaraz B., Crispi F., Sepúlveda-Martínez Á., Miguel-Escalada I., Ferrer J., Nistal J.F., García R., Davidson M.M., Barroso E., Vázquez-Carrera M. SIRT3-mediated inhibition of FOS through histone H3 deacetylation prevents cardiac fibrosis and inflammation. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020;5(1):14. DOI 10.1038/s41392-020-0114-1
- Paredes S., Angulo-Ibanez M., Tasselli L., Carlson S.M., Zheng W., Li T.-M., Chua K.F. The epigenetic regulator SIRT7 guards against mammalian cellular senescence induced by ribosomal DNA instability. *J. Biol. Chem.* 2018;293(28):11242-11250. DOI 10.1074/jbc.AC118.003325
- Peng L., Yuan Z., Ling H., Fukasawa K., Robertson K., Olashaw N., Koomen J., Chen J., Lane W.S., Seto E. SIRT1 deacetylates the DNA methyltransferase 1 (DNMT1) protein and alters its activities. *Mol. Cell Biol.* 2011;31(23):4720-4734. DOI 10.1128/MCB.06147-11
- Pereira J.M., Chevalier C., Chaze T., Gianetto Q., Impens F., Matondo M., Cossart P., Hamon M.A. Infection reveals a modification of SIRT2 critical for chromatin association. *Cell Rep.* 2018;23(4): 1124-1137. DOI 10.1016/j.celrep.2018.03.116
- Piracha Z.Z., Saeed U., Kim J., Kwon H., Chwae Y.-J., Lee H.W., Lim J.H., Park S., Shin H.-J., Kim K. An alternatively spliced Sirtuin 2 isoform 5 inhibits Hepatitis B virus replication from cccDNA by repressing epigenetic modifications made by histone lysine methyltransferases. *J. Virol.* 2020;94(16):e00926-20. DOI 10.1128/JVI.00926-20
- Pruitt K.D., Harrow J., Harte R.A., Wallin C., Diekhans M., Maglott D.R., Searle S., ... Wu W., Birney E., Haussler D., Hubbard T., Ostell J., Durbin R., Lipman D. The consensus coding sequence (CCDS) project: Identifying a common protein-coding gene set for the human and mouse genomes. *Genome Res.* 2009;19(7):1316-1323. DOI 10.1101/gr.080531.108
- Pukhalskaia A.E., Dyatlova A.S., Linkova N.S., Kozlov K.L., Kvetnaia T.V., Koroleva M.V., Kvetnoy I.M. Sirtuins as possible predictors of aging and Alzheimer's disease development: verification in the hippocampus and saliva. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020;169(6):821-824. DOI 10.1007/s10517-020-04986-4
- Quan Y., Park W., Jin J., Kim W., Park S.K., Kang K.P. Sirtuin 3 activation by honokiol decreases unilateral ureteral obstruction-induced renal inflammation and fibrosis via regulation of mitochondrial dynamics and the renal NF- $\kappa$ B-TGF- $\beta$ 1/Smad signaling pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(2):402. DOI 10.3390/ijms21020402
- Rack J.G.M., VanLinden M.R., Lutter T., Aasland R., Ziegler M. Constitutive nuclear localization of an alternatively spliced Sirtuin-2 isoform. *J. Mol. Biol.* 2014;426(8):1677-1691. DOI 10.1016/j.jmb.2013.10.027
- Rajamohan S.B., Pillai V.B., Gupta M., Sundaresan N.R., Birukov K.G., Samant S., Hottiger M.O., Gupta M.P. SIRT1 promotes cell survival under stress by deacetylation-dependent deactivation of poly(ADP-ribose) polymerase 1. *Mol. Cell Biol.* 2009;29(15):4116-4129. DOI 10.1128/MCB.00121-09
- Ramadani-Muja J., Gottschalk B., Pfeil K., Burgstaller S., Rauter T., Bischof H., Waldeck-Weiermair M., Bugger H., Graier W.F., Malli R. Visualization of Sirtuin 4 distribution between mitochondria and the nucleus, based on bimolecular fluorescence self-complementation. *Cells*. 2019;8(12):1583. DOI 10.3390/cells8121583
- Ren Y., Du C., Yan L., Wei J., Wu H., Shi Y., Duan H. CTGF siRNA ameliorates tubular cell apoptosis and tubulointerstitial fibrosis in obstructed mouse kidneys in a Sirt1-independent manner. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015;9:4155-4171. DOI 10.2147/DDDT.S86748
- Rogina B., Helfand S.L. Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to calorie restriction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004;101(45):15998-16003. DOI 10.1073/pnas.0404184101
- Roichman A., Elhanati S., Aon M.A., Abramovich I., Di Francesco A., Shahar Y., Avivi M.Y., Shurgi M., Rubinstein A., Wiesner Y., Shuchami A., Petrover Z., Lebenthal-Loinger I., Yaron O., Lyashkov A., Ubaida-Mohien C., Kanfi Y., Lerrer B., Fernández-Marcos P.J., Serrano M., Gottlieb E., de Cabo R., Cohen H.Y. Restoration of energy homeostasis by SIRT6 extends healthy lifespan. *Nat. Commun.* 2021;12(1):3208. DOI 10.1038/s41467-021-23545-7
- Rothgiesser K.M., Erener S., Waibel S., Lüscher B., Hottiger M.O. SIRT2 regulates NF- $\kappa$ B-dependent gene expression through deacetylation of p65 Lys310. *J. Cell Sci.* 2010;123(24):4251-4258. DOI 10.1242/jcs.073783
- Satoh A., Brace C.S., Rensing N., Cliften P., Wozniak D.F., Herzog E.D., Yamada K.A., Imai S. Sirt1 extends life span and delays aging in mice through the regulation of Nk2 homeobox 1 in the DMH and LH. *Cell Metab.* 2013;18(3):416-430. DOI 10.1016/j.cmet.2013.07.013
- Sauve A.A., Wolberger C., Schramm V.L., Boeke J.D. The biochemistry of sirtuins. *Annu. Rev. Biochem.* 2006;75:435-465. DOI 10.1146/annurev.biochem.74.082803.133500
- Sayers E.W., Bolton E.E., Brister J.R., Canese K., Chan J., Coomeau D.C., Connor R., Funk K., Kelly C., Kim S., Madej T., Marchler-Bauer A., Lanczycki C., Lathrop S., Lu Z., Thibaud-Nissen F., Murphy T., Phan L., Skripchenko Y., Tse T., Wang J., Williams R., Trawick B.W., Pruitt K.D., Sherry S.T. Database resources of the national center for biotechnology information. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(D1):D20-D26. DOI 10.1093/nar/gkab1112
- Schmeisser K., Mansfeld J., Kuhlow D., Weimer S., Priebe S., Heiland I., Birringer M., Groth M., Segref A., Kanfi Y., Price N.L., Schmeisser S., Schuster S., Pfeiffer A.F.H., Guthke R., Platzer M., Hoppe T., Cohen H.Y., Zarse K., Sinclair D.A., Ristow M. Role of sirtuins in lifespan regulation is linked to methylation of nicotinamide. *Nat. Chem. Biol.* 2013;9(11):693-700. DOI 10.1038/nchembio.1352
- Sengupta A., Haldar D. Human sirtuin 3 (SIRT3) deacetylates histone H3 lysine 56 to promote nonhomologous end joining repair. *DNA Repair (Amst.)*. 2018;61:1-16. DOI 10.1016/j.dnarep.2017.11.003
- Simon M., Yang J., Gigas J., Earley E.J., Hillpot E., Zhang L., Zagorulya M., Tomblin G., Gilbert M., Yuen S.L., Pope A., Van Meter M., Emmrich S., Firsanov D., Athreya A., Biashad S.A., Han J., Ryu S., Tare A., Zhu Y., Hudgins A., Atzmon G., Barzilay N., Wolfe A., Moody K., Garcia B.A., Thomas D.D., Robbins P.D., Vijg J., Seluanov A., Suh Y., Gorbunova V. A rare human centenarian variant of SIRT6 enhances genome stability and interaction with Lamin A. *EMBO J.* 2022;41(21):e110393. DOI 10.15252/embj.2021110393
- Simonet N.G., Thackray J.K., Vazquez B.N., Ianni A., Espinosa-Alcantud M., Morales-Sanfrutos J., Hurtado-Bagès S., Sabidó E., Buschbeck M., Tischfield J., De La Torre C., Esteller M., Braun T., Olivella M., Serrano L., Vaquero A. SirT7 auto-ADP-ribosylation regulates glucose starvation response through mH2A1. *Sci. Adv.* 2020;6(30):eaaz2590. DOI 10.1126/sciadv.aaz2590
- Sinclair D.A., Guarente L. Extrachromosomal rDNA circles – a cause of aging in yeast. *Cell*. 1997;91(7):1033-1042. DOI 10.1016/S0092-8674(00)80493-6

- Smith J.S., Brachmann C.B., Celic I., Kenna M.A., Muhammad S., Starai V.J., Avalos J.L., Escalante-Semerena J.C., Grubmeyer C., Wolberger C., Boeke J.D. A phylogenetically conserved NAD<sup>+</sup>-dependent protein deacetylase activity in the Sir2 protein family. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000;97(12):6658-6663. DOI 10.1073/pnas.97.12.6658
- Soerensen M., Dato S., Tan Q., Thinggaard M., Kleindorp R., Beekman M., Suchiman H.E.D., Jacobsen R., McGue M., Stevnsner T., Bohr V.A., de Craen A.J.M., Westendorp R.G.J., Schreiber S., Slagboom P.E., Nebel A., Vaupel J.W., Christensen K., Christiansen L. Evidence from case-control and longitudinal studies supports associations of genetic variation in *APOE*, *CETP*, and *IL6* with human longevity. *Age (Dordr.)*. 2013;35(2):487-500. DOI 10.1007/s11357-011-9373-7
- Song C., Hotz-Wagenblatt A., Voit R., Grummt I. SIRT7 and the DEAD-box helicase DDX21 cooperate to resolve genomic R loops and safeguard genome stability. *Genes Dev.* 2017;31(13):1370-1381. DOI 10.1101/gad.300624.117
- Subramani P., Nagarajan N., Mariaraj S., Vilwanathan R. Knockdown of sirtuin6 positively regulates acetylation of DNMT1 to inhibit NOTCH signaling pathway in non-small cell lung cancer cell lines. *Cell. Signal.* 2023;105:110629. DOI 10.1016/j.cellsig.2023.110629
- Sun L., Fang J. Macromolecular crowding effect is critical for maintaining SIRT1's nuclear localization in cancer cells. *Cell Cycle.* 2016;15(19):2647-2655. DOI 10.1080/15384101.2016.1211214
- Sundaresan N.R., Bindu S., Pillai V.B., Samant S., Pan Y., Huang J.-Y., Gupta M., Nagalingam R.S., Wolfgeher D., Verdin E., Gupta M.P. SIRT3 blocks aging-associated tissue fibrosis in mice by deacetylating and activating glycogen synthase kinase 3 $\beta$ . *Mol. Cell. Biol.* 2016;36(5):678-692. DOI 10.1128/MCB.00586-15
- Tan M., Peng C., Anderson K.A., Chhoy P., Xie Z., Dai L., Park J., Chen Y., Huang H., Zhang Y., Ro J., Wagner G.R., Green M.F., Madson A.S., Schmiesing T., Peterson B.S., Xu G., Ilkayeva O.R., Muehlbauer M.J., Braulke T., Muhlhausen C., Backos D.S., Olsen C.A., McGuire P.J., Pletcher S.D., Lombard D.B., Hirschey M.D., Zhao Y. Lysine glutarylation is a protein posttranslational modification regulated by SIRT5. *Cell Metab.* 2014;19(4):605-617. DOI 10.1016/j.cmet.2014.03.014
- Taylor J.R., Wood J.G., Mizerak E., Hinthorn S., Liu J., Finn M., Gordon S., Zingas L., Chang C., Klein M.A., Denu J.M., Gorbunova V., Seluanov A., Boeke J.D., Sedivy J.M., Helfand S.L. Sirt6 regulates lifespan in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2022;119(5):e2111176119. DOI 10.1073/pnas.2111176119
- TenNapel M.J., Lynch C.F., Burns T.L., Wallace R., Smith B.J., Button A., Domann F.E. *SIRT6* minor allele genotype is associated with >5-year decrease in lifespan in an aged cohort. *PLoS One.* 2014;9(12):e115616. DOI 10.1371/journal.pone.0115616
- Tian X., Firsanov D., Zhang Z., Cheng Y., Luo L., Tomblin G., Tan R., Simon M., Henderson S., Steffan J., Goldfarb A., Tam J., Zheng K., Cornwell A., Johnson A., Yang J.-N., Mao Z., Manta B., Dang W., Zhang Z., Vijg J., Wolfe A., Moody K., Kennedy B.K., Bohmann D., Gladyshev V.N., Seluanov A., Gorbunova V. SIRT6 is responsible for more efficient DNA double-strand break repair in long-lived species. *Cell.* 2019;177(3):622-638.e22. DOI 10.1016/j.cell.2019.03.043
- Tissenbaum H.A., Guarente L. Increased dosage of a *sir-2* gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature.* 2001;410(6825):227-230. DOI 10.1038/35065638
- Tsai Y.-C., Greco T.M., Boonmee A., Miteva Y., Cristea I.M. Functional proteomics establishes the interaction of SIRT7 with chromatin remodeling complexes and expands its role in regulation of RNA polymerase I transcription. *Mol. Cell. Proteomics.* 2012;11(5):60-76. DOI 10.1074/mcp.A111.015156
- van der Horst A., Tertoolen L.G.J., de Vries-Smiths L.M.M., Frye R.A., Medema R.H., Burgering B.M.T. FOXO4 is acetylated upon peroxide stress and deacetylated by the longevity protein hSIRT2<sup>SIRT1</sup>. *J. Biol. Chem.* 2004;279(28):28873-28879. DOI 10.1074/jbc.M401138200
- Van Meter M., Kashyap M., Rezazadeh S., Geneva A.J., Morello T.D., Seluanov A., Gorbunova V. SIRT6 represses LINE1 retrotransposons by ribosylating KAP1 but this repression fails with stress and age. *Nat. Commun.* 2014;5(1):5011. DOI 10.1038/ncomms6011
- Vaquero A., Scher M., Lee D., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Reinberg D. Human sirt1 interacts with histone H1 and promotes formation of facultative heterochromatin. *Mol. Cell.* 2004;16(1):93-105. DOI 10.1016/j.molcel.2004.08.031
- Vaquero A., Scher M.B., Lee D.H., Sutton A., Cheng H.-L., Alt F.W., Serrano L., Sternglanz R., Reinberg D. SirT2 is a histone deacetylase with preference for histone H4 Lys 16 during mitosis. *Genes Dev.* 2006;20(10):1256-1261. DOI 10.1101/gad.1412706
- Vaquero A., Scher M., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Serrano L., Reinberg D. SIRT1 regulates the histone methyltransferase SUV39H1 during heterochromatin formation. *Nature.* 2007;450(7168):440-444. DOI 10.1038/nature06268
- Vaziri H., Dessain S.K., Eaton E.N., Imai S.-I., Frye R.A., Pandita T.K., Guarente L., Weinberg R.A. *hSIRT2/SIRT1* functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell.* 2001;107(2):149-159. DOI 10.1016/S0092-8674(01)00527-X
- Vazquez B.N., Thackray J.K., Simonet N.G., Kane-Goldsmith N., Martinez-Redondo P., Nguyen T., Bunting S., Vaquero A., Tischfield J.A., Serrano L. SIRT7 promotes genome integrity and modulates non-homologous end joining DNA repair. *EMBO J.* 2016;35(14):1488-1503. DOI 10.15252/embj.201593499
- Vazquez B.N., Fernández-Duran I., Vaquero A. Sirtuins in hematopoiesis and blood malignancies. Chapter 23. In: Maiese K. (Ed.) *Sirtuin Biology in Medicine*. Academic Press, 2021;373-391. DOI 10.1016/B978-0-12-814118-2.00020-3
- Viswanathan M., Guarente L. Regulation of *Caenorhabditis elegans* lifespan by *sir-2.1* transgenes. *Nature.* 2011;477(7365):E1-E2. DOI 10.1038/nature10440
- Wang L., Xu C., Johansen T., Berger S.L., Dou Z. SIRT1 – a new mammalian substrate of nuclear autophagy. *Autophagy.* 2021;17(2):593-595. DOI 10.1080/15548627.2020.1860541
- Wang R.-H., Sengupta K., Li C., Kim H.-S., Cao L., Xiao C., Kim S., Xu X., Zheng Y., Chilton B., Jia R., Zheng Z.-M., Appella E., Wang X.W., Ried T., Deng C.-X. Impaired DNA damage response, genome instability, and tumorigenesis in SIRT1 mutant mice. *Cancer Cell.* 2008;14(4):312-323. DOI 10.1016/j.ccr.2008.09.001
- Whitaker R., Faulkner S., Miyokawa R., Burhenn L., Henriksen M., Wood J.G., Helfand S.L. Increased expression of *Drosophila Sir2* extends life span in a dose-dependent manner. *Aging.* 2013;5(9):682-691. DOI 10.18632/aging.100599
- Willcox B.J., Donlon T.A., He Q., Chen R., Grove J.S., Yano K., Masaki K.H., Willcox D.C., Rodriguez B., Curb J.D. FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008;105(37):13987-13992. DOI 10.1073/pnas.0801030105
- Woo S.J., Lee S.-M., Lim H.S., Hah Y.-S., Jung I.D., Park Y.-M., Kim H.-O., Cheon Y.-H., Jeon M.-G., Jang K.Y., Kim K.M., Park B.-H., Lee S.-I. Myeloid deletion of SIRT1 suppresses collagen-induced arthritis in mice by modulating dendritic cell maturation. *Exp. Mol. Med.* 2016;48(3):e221. DOI 10.1038/emmm.2015.124
- Woo S.J., Noh H.S., Lee N.Y., Cheon Y.-H., Yi S.M., Jeon H.M., Bae E.J., Lee S.-I., Park B.-H. Myeloid sirtuin 6 deficiency accelerates experimental rheumatoid arthritis by enhancing macrophage activation and infiltration into synovium. *EBioMedicine.* 2018;38:228-237. DOI 10.1016/j.ebiom.2018.11.005
- Wood J.G., Schwer B., Wickremesinghe P.C., Hartnett D.A., Burhenn L., Garcia M., Li M., Verdin E., Helfand S.L. Sirt4 is a mitochondrial regulator of metabolism and lifespan in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018;115(7):1564-1569. DOI 10.1073/pnas.1720673115
- Wu Q.J., Zhang T.N., Chen H.H., Yu X.F., Lv J.L., Liu Y.Y., Liu Y.S., Zheng G., Zhao J.Q., Wei Y.F., Guo J.Y., Liu F.H., Chang Q., Zhang Y.X., Liu C.G., Zhao Y.H. The sirtuin family in health and di-

- sease. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022;7(1):402. DOI 10.1038/s41392-022-01257-8
- Xu C., Wang L., Fozouni P., Evjen G., Chandra V., Jiang J., Lu C., Nicastrri M., Bretz C., Winkler J.D., Amaravadi R., Garcia B.A., Adams P.D., Ott M., Tong W., Johansen T., Dou Z., Berger S.L. SIRT1 is downregulated by autophagy in senescence and ageing. *Nat. Cell Biol.* 2020;22(10):1170-1179. DOI 10.1038/s41556-020-00579-5
- Yang Y., Hou H., Haller E.M., Nicosia S.V., Bai W. Suppression of FOXO1 activity by FHL2 through SIRT1-mediated deacetylation. *EMBO J.* 2005;24(5):1021-1032. DOI 10.1038/sj.emboj.7600570
- Yeung F., Hoberg J.E., Ramsey C.S., Keller M.D., Jones D.R., Frye R.A., Mayo M.W. Modulation of NF- $\kappa$ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J.* 2004; 23(12):2369-2380. DOI 10.1038/sj.emboj.7600244
- Zhang J., Fang L., Lu Z., Xiong J., Wu M., Shi L., Luo A., Wang S. Are sirtuins markers of ovarian aging? *Gene.* 2016;575(2 Pt. 3):680-686. DOI 10.1016/j.gene.2015.09.043
- Zhang P.-Y., Li G., Deng Z.-J., Liu L.-Y., Chen L., Tang J.-Z., Wang Y.-Q., Cao S.-T., Fang Y.-X., Wen F., Xu Y., Chen X., Shi K.-Q., Li W.-F., Xie C., Tang K.-F. Dicer interacts with SIRT7 and regulates H3K18 deacetylation in response to DNA damaging agents. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(8):3629-3642. DOI 10.1093/nar/gkv1504
- Zhang W.-G., Bai X.-J., Chen X.-M. SIRT1 variants are associated with aging in a healthy Han Chinese population. *Clin. Chim. Acta.* 2010;411(21-22):1679-1683. DOI 10.1016/j.cca.2010.06.030
- Zhang X., Spiegelman N.A., Nelson O.D., Jing H., Lin H. SIRT6 regulates Ras-related protein R-Ras2 by lysine defatty-acylation. *eLife.* 2017;6:e25158. DOI 10.7554/eLife.25158
- Zhang X., Ameer F.S., Azhar G., Wei J.Y. Alternative splicing increases sirtuin gene family diversity and modulates their subcellular localization and function. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(2):473. DOI 10.3390/ijms22020473
- Zhang Y., Connelly K.A., Thai K., Wu X., Kapus A., Kepecs D., Gilbert R.E. Sirtuin 1 activation reduces transforming growth factor- $\beta$ 1-induced fibrogenesis and affords organ protection in a model of progressive, experimental kidney and associated cardiac disease. *Am. J. Pathol.* 2017;187(1):80-90. DOI 10.1016/j.ajpath.2016.09.016
- Zhao Y., Wang H., Poole R.J., Gems D. A *fln-2* mutation affects lethal pathology and lifespan in *C. elegans*. *Nat. Commun.* 2019;10(1): 5087. DOI 10.1038/s41467-019-13062-z
- Zhong L., D'Urso A., Toiber D., Sebastian C., Henry R.E., Vady-sirisack D.D., Guimaraes A., Marinelli B., Wikstrom J.D., Nir T., Clish C.B., Vaitheesvaran B., Iliopoulos O., Kurland I., Dor Y., Weissleder R., Shirihai O.S., Ellisen L.W., Espinosa J.M., Mostoslavsky R. The histone deacetylase SIRT6 regulates glucose homeostasis via Hif1 $\alpha$ . *Cell.* 2010;140(2):280-293. DOI 10.1016/j.cell.2009.12.041

**Финансирование.** Исследование проведено при финансовой поддержке РФФ в рамках научного проекта № 22-74-10123. Работа Д.А. Чудаковой в области исследования старения мозга и нейродегенерации выполнена при финансовой поддержке ФМБА России.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 12.11.2023. После доработки 15.01.2024. Принята к публикации 16.01.2024.